

止血调经颗粒 HPLC 指纹图谱研究及其主成分定量测定

高 尚^{1,2}, 陈 秧², 彭彩云^{1*}, 王 炜^{1*}

1. 湖南中医药大学, 湖南 长沙 410208

2. 湖南安邦制药有限公司, 湖南 长沙 410208

摘要: 目的 首次建立止血调经颗粒甲醇提取物的 HPLC 指纹图谱, 同时对其中芍药苷和毛蕊异黄酮葡萄糖苷的含量进行测定。方法 赛默飞 Ultimate™ U3000 系列高效液相色谱仪; Thermo Acclaim™ 120 C₁₈ 色谱柱 (250 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相为乙腈-水, 梯度洗脱; 体积流量为 1 mL/min; 柱温 30 °C; 检测波长 254 nm; 进样量 10 μL。结果 止血调经颗粒甲醇提取物指纹图谱共标记了 11 个共有峰, 10 批样品的相似度均大于 0.95; 其中, 指纹峰分别来自黄芪 (1、5、7、10 号峰)、党参 (1 号峰)、续断 (2、3 号峰)、白芍 (4 号峰)、当归 (6 号峰)、茜草 (6、8、11 号峰) 和仙鹤草 (9 号峰), 确定 3 个已知成分, 分别为芍药苷、毛蕊异黄酮葡萄糖苷和芒柄花素; 芍药苷和毛蕊异黄酮葡萄糖苷的质量分数分别为 1 062.00、84.08 μg/g。结论 该方法重复性好, 简便可靠, 可用于止血调经颗粒的快速鉴别, 为该复方制剂的质量控制提供有效手段。**关键词:** 止血调经颗粒; HPLC; 指纹图谱; 芍药苷; 毛蕊异黄酮葡萄糖苷; 芒柄花素; 黄芪; 党参; 续断; 白芍; 当归; 茜草; 仙鹤草

中图分类号: R286.02

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2019)15-3642-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.15.019

HPLC fingerprint of Zhixue Tiaojing Granule and determination of main components

GAO Shang^{1,2}, CHEN Yang², PENG Cai-yun¹, WANG Wei¹

1. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China

2. Hunan Anbang Pharmaceutical Co., Ltd., Changsha 410208, China

Abstract: Objective To establish an HPLC fingerprint of methanol extract of Zhixue Tiaojing Granule (ZTG), and determine the content of paeoniflorin and calycosin-7-glucosid. **Methods** HPLC analysis was performed on an Thermo UltiMate™ U3000 LC system and carried out at 30 °C on a column of Thermo Acclaim™ 120 C₁₈ (250 mm × 4.6 mm, 5 μm). Gradient elution system was composed of water solution (phase A) and acetonitrile (phase B). Detection was performed at the wavelength of 254 nm, the mobile flow rate was 1 mL/min, the column temperature was 30 °C, and sample volume was 10 μL. **Results** The HPLC fingerprint for 10 batches of ZTG were obtained and the similarities for 10 batches of samples were all over 0.95. Eleven characteristic peaks were found and peaks were from *Astragali Radix* (peak 1, 5, 7, 10), *Codonopsis Radix* (peak 1), *Dipsaci Radix* (peak 2, 3), *Paeoniae Radix Alba* (peak 4), *Angelicae Sinensis Radix* (peak 6), *Rubiae Radix et Rhizoma* (peak 6, 8, 11), and *Agrimoniae Herba* (peak 9). Besides, three peaks were assigned include paeoniflorin, calycosin-7-glucosid, and formononetin. The content of paeoniflorin and calycosin-7-glucosid was 1 062 μg/g and 84.08 μg/g. **Conclusion** The method can be used for the quality control of ZTG with good precision, accuracy, and reproducibility.

Key words: Zhixue Tiaojing Granule; HPLC; fingerprint; paeoniflorin; calycosin-7-glucoside; formononetin; *Astragali Radix*; *Codonopsis Radix*; *Dipsaci Radix*; *Paeoniae Radix Alba*; *Angelicae Sinensis Radix*; *Rubiae Radix et Rhizoma*; *Agrimoniae Herba*

止血调经颗粒 (Zhixue Tiaojing Granule, ZTG) 种, 处方由黄芪、阿胶、党参、白芍、当归、仙鹤草、茜草、佛手和续断 9 味中药组成, 处方来源于

收稿日期: 2019-03-19

基金项目: 长沙市 2018 年度第二批事前立项事后补助科技计划项目 (重大专项): 止血调经颗粒关键技术研究及产业化 (kh1802009)

作者简介: 高 尚, 女, 在读硕士研究生, 专业方向为中药学。E-mail: 75128317@qq.com

*通信作者 王 炜, 男, 教授, 博士研究生导师。E-mail: wangwei402@hotmail.com

彭彩云, 女, 教授, 硕士研究生导师。E-mail: caiyunpeng@qq.com

阿胶养血膏^[1]加减,具有益气养血、止血调经功能,用于上环所致经期延长气血两虚证者,症见经血过期不净、月经色淡、神疲乏力、头晕眼花、少腹坠胀、色淡、苔薄白、脉细弱^[2-4]。

目前 ZTG 的企业质量标准方法中仅采用薄层色谱(TLC)法对成品中的没食子酸、芍药苷 2 个成分和当归、佛手 2 味药材进行定性鉴别,采用 HPLC 法对方中黄芪甲苷进行定量测定。但 ZTG 全方成分复杂,由 9 味中药组成,仅以某几味或某几个成分的检测无法比较全面表征处方的物质基础,专属性不强,难以全面控制 ZTG 的内在质量。指纹图谱是当今国内外公认的能较好反映中药内在质量和鉴别真伪的方法,通过建立药材指纹图谱,可以较全面地反映中药材内在化学成分的种类和数量^[5-9],也为确定中成药药效物质基础,从根本上控制内在质量打下基础^[10-14]。鉴于 HPLC 具有高分离度和高灵敏度的优点,本课题组首次建立了 ZTG 甲醇提取物的 HPLC 指纹图谱,对主要共有特征峰进行初步归属,并对主要成分芍药苷和毛蕊异黄酮葡萄糖苷进行定量研究,通过相似度评价,为提高 ZTG 质量控制方法提供实验依据。

1 仪器与试药

1.1 仪器

赛默飞 Ultimate™ U3000 系列高效液相色谱仪,色谱软件为 Chromeleon Chromatography Data System 7.2; AE100 型电子分析天平,十万分之一, Mettler Toledo 公司; KQ 2200E 型超声波清洗机, 昆山市超声仪器有限公司。

1.2 材料

乙腈、甲醇,色谱纯, Sigma-Aldrich 公司; PLSW Series 超纯水, 青海蓝天有限公司; 对照品芍药苷(批号 110736-201842)、毛蕊异黄酮葡萄糖苷(批号 111920-201606)、芒柄花素(批号 111703-201504), 中国食品药品检定研究院。黄芪、党参、白芍、当归、仙鹤草、茜草、佛手和续断 8 味药材均由湖南安邦制药有限公司提供,所有药材经湖南安邦制药有限公司分析质量中心杨勇研究员鉴定为豆科黄芪属植物蒙古黄芪 *Astragalus membranaceus* (Fisch.) Bge. var. *mongholicus* (Bge.) Hsiao 的干燥根、桔梗科党参属植物党参 *Codonopsis pilosula* (Franch.) Nannf. 的干燥根、毛茛科芍药属植物芍药 *Paeonia lactiflora* Pall. 的干燥根、伞形科当归属植物当归 *Angelica sinensis* (Oliv.) Diels 的干燥根、薔

薇科龙牙草属植物龙芽草 *Agrimonia pilosa* Ledeb. 的干燥地上部分、茜草科茜草属植物茜草 *Rubia cordifolia* L. 的干燥根和根茎、芸香科柑桔属植物佛手 *Citrus medica* L. var. *sarcodactylis* Swingle 的干燥果实和川续断科川续断属植物川续断 *Dipsacus asper* Wall. ex Henry 的干燥根。

10 批次 ZTG 样品由湖南安邦制药有限公司研制生产,具体批号为 20180301(S1)、20180302(S2)、20180303(S3)、20180601(S4)、20180602(S5)、20180603(S6)、20180604(S7)、20181001(S8)、20181002(S9)、20181003(S10)。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

色谱柱为 Thermo Acclaim™ 120 C₁₈ 柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相为纯水-乙腈; 梯度洗脱: 0~5 min, 5%乙腈; 5~40 min, 5%~35%乙腈; 40~60 min, 35%~95%乙腈; 检测波长 254 nm; 柱温 30 ℃; 体积流量 1 mL/min; 进样量 10 μL; 理论塔板数以芍药苷计不低于 50 000。

2.2 溶液的制备

2.2.1 对照品溶液的制备 精密称取芍药苷、毛蕊异黄酮葡萄糖苷和芒柄花素对照品适量,用甲醇溶解并定容,配成含芍药苷质量浓度为 1.90 mg/mL、毛蕊异黄酮葡萄糖苷质量浓度为 1.55 mg/mL 和芒柄花素质量浓度为 0.59 mg/mL 的对照品溶液。

2.2.2 供试品溶液的制备 取 ZTG 适量,取约 2.5 g,精密称定,至 25 mL 锥形瓶中,精密加入甲醇 20 mL,称量,超声提取 30 min 后,放冷,用甲醇补足减失的质量,摇匀静止,取上清液过 0.22 μm 微孔滤膜,取滤液,即得。

2.3 方法学考察^[15-20]

2.3.1 精密度试验 精密吸取同一 ZTG(S1)供试品溶液 10 μL,按“2.1”项下色谱条件连续进样测定 6 次,记录其色谱图。以 4 号峰(芍药苷)为参照,计算 11 个共有峰的相对保留时间和相对峰面积,结果表明,各特征峰的相对保留时间和相对峰面积的 RSD 分别为 0.02%~0.10%和 0.38%~7.85%,其中,芍药苷和毛蕊异黄酮葡萄糖苷峰面积 RSD 分别为 3.18%和 1.28%,表明仪器精密度良好,符合指纹图谱的要求,结果见表 1。

2.3.2 重复性试验 取 ZTG(S1) 6 份,精密称定,按“2.2.2”项下方法制备供试品溶液,精密吸取供试品溶液 10 μL,分别进样测定,记录色谱图。以 4

号峰(芍药苷)为参照峰,计算 11 个共有峰的相对保留时间和相对峰面积,结果表明,各特征峰的相对保留时间和相对峰面积的 RSD 分别为 0.01%~0.14%和 1.16%~9.81%。而芍药苷和毛蕊异黄酮葡萄糖苷峰面积 RSD 分别为 3.41%和 1.96%,结果表明,该方法重复性好,结果见表 1。

2.3.3 稳定性试验 精密吸取同一 ZTG (S1) 供试品溶液 10 μ L,分别于 0、4、8、12、16、24 h 进行测定,记录色谱图。以 4 号峰(芍药苷)为参照峰,计算 11 个共有峰的相对保留时间和相对峰面积,结果表明,各特征峰的相对保留时间和相对峰面积的 RSD 分别为 0.08%~1.13%和 1.04%~8.89%。而测得芍药苷和毛蕊异黄酮葡萄糖苷峰面积 RSD 分别为 3.37%和 4.76%,结果表明,供试品溶液于 24 h 内测定结果稳定,结果见表 1。

2.4 特征图谱的测定

2.4.1 ZTG 特征图谱的建立 取 10 批次的 ZTG 样品 (S1~S10),精密称定,按“2.2.2”项下方法制

备供试品溶液,精密吸取 10 μ L,检测波长 254 nm,分别进样测定,记录 60 min 的图谱。结果采用国家药典委员会“中药色谱指纹图谱相似度评价系统(2004A)”进行数据分析处理,设定 S1 为参照图谱,将其他样品的色谱峰与参照图谱进行自动匹配,生成 ZTG 特征图谱,见图 1,其中以峰 4 为参照峰(S),各共有峰的相对保留时间和相对峰面积见表 2、3。

2.4.2 共有峰的确定 根据 10 批 ZTG 的特征图谱检测结果,通过相似度评价软件,共标出 11 个共有峰,样品峰经与对照品比较分析,指认 4 号峰为芍药苷,5 号峰为毛蕊异黄酮葡萄糖苷,10 号峰为芒柄花苷,见图 2,4 号峰分离度较好(分离度为 2.50),峰面积也比较稳定,故选择此峰作为参照峰。

2.4.3 指纹图谱相似度评价 上述 S1~S10 样品与特征图谱的相似度通过软件计算,结果分别为 0.972、0.973、0.959、0.986、0.965、0.979、0.989、0.968、0.963、0.989。各批 ZTG 与特征图谱之间相似度均大于 0.95,表明相似度良好。

表 1 方法学考察结果

Table 1 Results of methodological study

峰号	精密度 RSD/%		重复性 RSD/%		稳定性 RSD/%	
	相对保留时间	相对峰面积	相对保留时间	相对峰面积	相对保留时间	相对峰面积
1	0.10	5.69	0.14	3.47	1.13	4.41
2	0.04	5.01	0.04	9.81	0.23	8.89
3	0.03	3.57	0.05	3.82	0.29	7.32
4	0.04	3.18	0.04	3.41	0.17	3.37
5	0.04	1.28	0.03	1.96	0.46	4.76
6	0.03	3.48	0.03	3.83	0.33	6.84
7	0.03	0.29	0.03	1.68	0.32	2.03
8	0.02	7.85	0.02	3.09	0.15	5.13
9	0.02	0.44	0.02	2.35	0.15	1.74
10	0.02	1.67	0.02	1.73	0.13	3.77
11	0.02	0.38	0.01	1.16	0.08	1.04

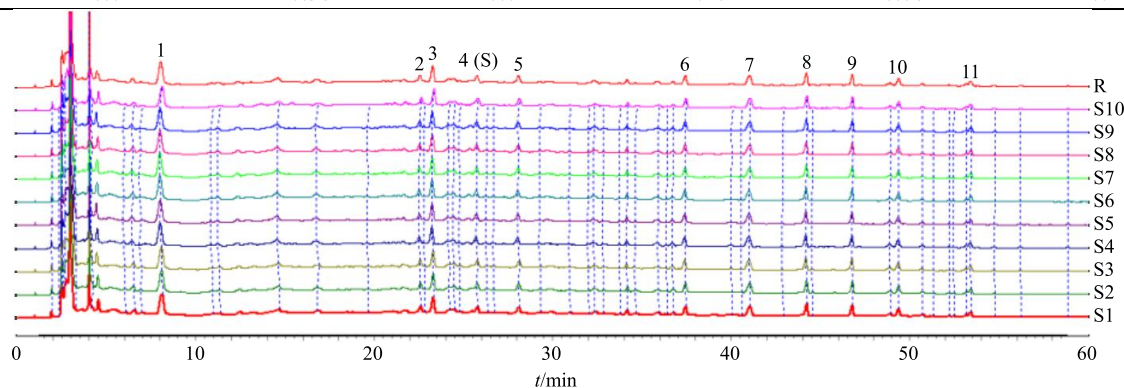


图 1 10 批 ZTG HPLC 指纹图谱

Fig. 1 Ten batches of ZTG fingerprints by HPLC

表 2 10 批 ZTG HPLC 指纹图谱共有峰相对保留时间

Table 2 Relative retention time of common peaks in 10 batches of ZTG HPLC fingerprints

样品	相对保留时间										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
S1	0.31	0.88	0.90	1.00	1.09	1.45	1.59	1.71	1.81	1.91	2.07
S2	0.31	0.88	0.90	1.00	1.09	1.45	1.59	1.72	1.81	1.91	2.07
S3	0.31	0.88	0.90	1.00	1.09	1.45	1.59	1.72	1.82	1.92	2.07
S4	0.31	0.88	0.90	1.00	1.09	1.45	1.59	1.71	1.81	1.91	2.07
S5	0.31	0.88	0.90	1.00	1.09	1.46	1.59	1.72	1.82	1.92	2.08
S6	0.31	0.88	0.90	1.00	1.09	1.45	1.59	1.72	1.82	1.92	2.08
S7	0.31	0.88	0.90	1.00	1.09	1.45	1.59	1.72	1.82	1.92	2.08
S8	0.31	0.88	0.90	1.00	1.09	1.45	1.59	1.72	1.82	1.92	2.08
S9	0.31	0.88	0.90	1.00	1.09	1.45	1.59	1.72	1.82	1.92	2.08
S10	0.31	0.88	0.90	1.00	1.09	1.45	1.59	1.72	1.82	1.92	2.08
均值	0.31	0.88	0.90	1.00	1.09	1.45	1.59	1.72	1.82	1.92	2.07
RSD/%	0.53	0.06	0.04	0.00	0.02	0.09	0.10	0.10	0.12	0.13	0.13

表 3 10 批 ZTG HPLC 指纹图谱共有峰相对峰面积

Table 3 Common peak relative peak area in 10 batches of ZTG HPLC fingerprints

样品	相对峰面积										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
S1	4.40	0.96	0.69	1.00	0.96	1.06	1.56	1.49	1.11	4.65	0.61
S2	5.44	1.05	0.83	1.00	1.08	1.07	1.80	1.67	1.26	5.29	0.70
S3	5.35	0.98	0.79	1.00	1.00	1.08	1.78	1.66	1.26	4.99	0.69
S4	5.22	1.06	0.79	1.00	1.09	1.06	1.80	1.65	1.26	5.26	0.69
S5	5.22	0.99	0.83	1.00	0.88	1.15	1.85	1.62	1.25	5.25	0.69
S6	5.14	1.17	0.86	1.00	0.91	1.19	1.81	1.67	1.24	5.09	0.67
S7	5.31	0.84	0.71	1.00	1.00	1.18	1.79	1.67	1.22	4.98	0.68
S8	5.59	1.09	0.87	1.00	1.18	1.29	1.94	1.83	1.34	5.18	0.73
S9	4.98	0.88	0.72	1.00	1.03	1.11	1.68	1.58	1.15	4.68	0.64
S10	5.55	1.06	0.77	1.00	1.16	1.20	1.83	1.72	1.26	5.09	0.70
均值	5.22	1.01	0.79	1.00	1.03	1.14	1.78	1.66	1.23	5.05	0.68
RSD/%	6.59	9.86	8.33	0.00	9.84	6.73	5.65	5.36	5.13	4.55	4.81

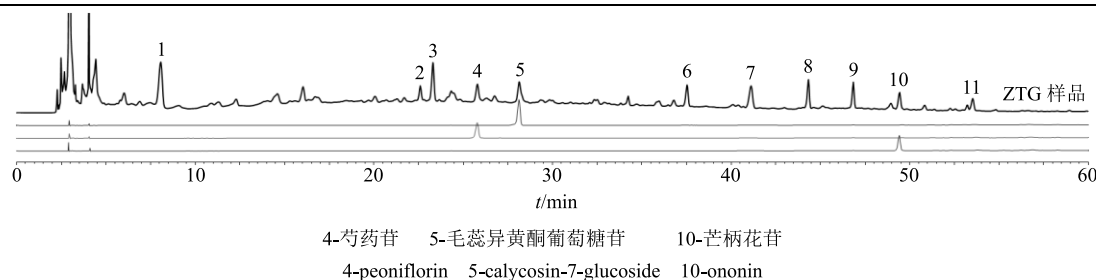


图 2 ZTG 指纹图谱和对照品的图谱

Fig. 2 Liquid chromatogram of ZTG and reference substance

2.4.4 共有峰的来源确认 考虑到复方制剂前, 所有药材都是经过加热回流提取, 若需对复方指纹图谱中的各峰来源进行确认, 应尽量保证药材和复方前处理方法的一致性。取 ZTG 组方中的 8 味药材(除

阿胶) 各约 5 g, 精密称定, 至 150 mL 圆底烧瓶中, 精密加水 50 mL, 加热回流 60 min 后, 滤过, 蒸干, 再加入甲醇 40 mL, 超声 30 min, 取上清液过 0.22 μm 微孔滤膜, 取滤液, 即得药材样品溶液。分别

精密吸取按“2.2.2”项下方法制备的供试品溶液和药材样品溶液制备方法制备的 8 味药材样品溶液各 10 μL 进样, 注入高效液相色谱仪, 记录 60 min 色谱图。对保留时间保持一致的色谱峰进行分析比较, 根据紫外光谱信息, 对全方与药材指纹图谱的相关峰进行指认, 确认共有峰的药材归属, 见图 3。

通过 ZTG 复方和全方药材相关性研究, 确认

ZTG 复方 HPLC 指纹图谱中 11 个特征峰的来源, 指纹峰各来自黄芪 (1、5、7、10 号峰)、党参 (1 号峰)、续断 (2、3 号峰)、白芍 (4 号峰)、当归 (6 号峰)、茜草 (6、8、11 号峰) 和仙鹤草 (9 号峰)。由于阿胶的物质成分主要为蛋白质类和微量元素类, 不适合于采用液相检测, 故此处未对阿胶进行检测。

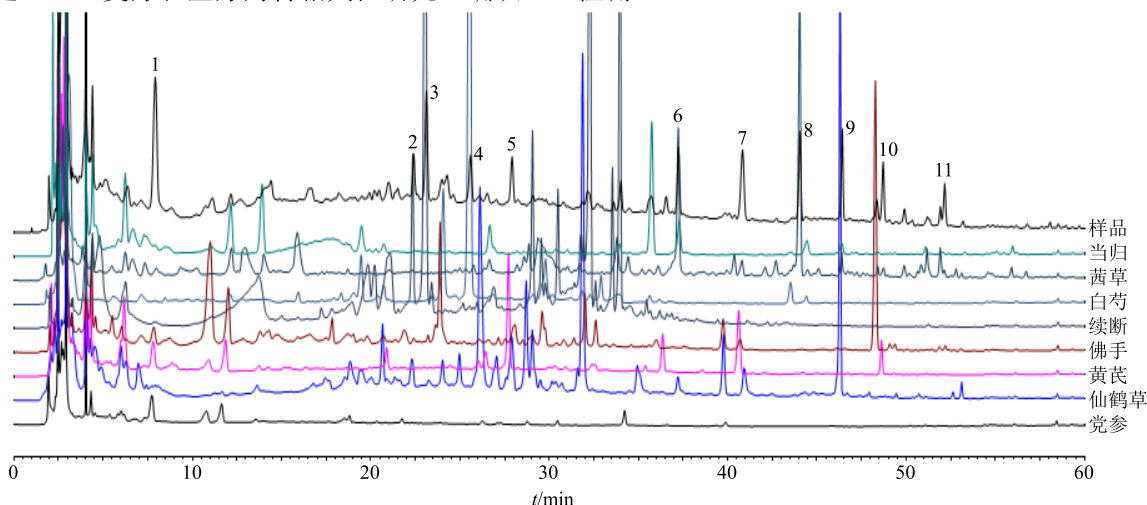


图 3 ZTG 指纹图谱和原药材的图谱

Fig. 3 Liquid chromatogram of ZTG and medicinal materials

2.5 含量测定

2.5.1 线性关系考察 精密吸取“2.2.1”项下制备的对照品溶液, 吸取部分, 加入甲醇稀释成系列质量浓度的对照品溶液进行测定, 芍药苷稀释成质量浓度为 11.4、57.0、114.0、142.5、285.0 $\mu\text{g/mL}$ 的对照品溶液, 毛蕊异黄酮葡萄糖苷稀释成质量浓度分别为 1.86、9.30、18.60、46.50、93.00 $\mu\text{g/mL}$ 的对照品溶液, 进样 10 μL , 测定其峰面积积分值 (Y), 以质量浓度为横坐标 (X), Y 为纵坐标绘制标准曲线, 进行线性回归, 得回归方程分别为芍药苷 $Y=0.024\ 2\ X+0.021\ 4$, $r^2=1.000\ 0$, 表明芍药苷在 0.114~2.850 μg 具有良好的线性关系; 毛蕊异黄酮葡萄糖苷 $Y=0.315\ 4\ X-0.368\ 5$, $r^2=0.999\ 5$, 表明毛蕊异黄酮葡萄糖苷在 18.6~930.0 μg 具有良好的线性关系。

2.5.2 加样回收率试验 精密称量已知芍药苷、毛蕊异黄酮葡萄糖苷含量的样品 (S1) 1.25 g, 6 份, 分别精密加入芍药苷对照品溶液 (0.817 mg/mL) 1.5 mL, 即 1 225.50 μg , 毛蕊异黄酮葡萄糖苷对照品溶液 (0.093 mg/mL) 1.3 mL, 即 120.90 μg , 至 25 mL 锥形瓶中, 精密加入相应甲醇溶液 17.2 mL, 称量, 超声提取 30 min 后, 放冷, 用甲醇补足缺失的质量, 摇匀静止, 取上清液过 0.22 μm 微孔滤膜, 取滤液,

即得。按“2.1”项下色谱条件进行分析, 结果芍药苷和毛蕊异黄酮葡萄糖苷的加样回收率分别在 95.60%~103.88% 和 100.44%~108.60%, 平均加样回收率分别为 99.39%、104.20%, RSD 分别为 3.06% 和 2.98%, 表示本方法对二者的加样回收率较好。

2.5.3 样品含量测定 取 10 批 ZTG 样品适量, 精密称定, 按“2.2.2”项下制备供试品溶液, 按“2.1”项下色谱条件进行分析。结果芍药苷、毛蕊异黄酮葡萄糖苷的平均质量分数分别为 1 021.00、89.22 $\mu\text{g/g}$, 结果见表 4。

表 4 含量测定结果

Table 4 Results of content determination

样品	质量分数/($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)		批号	质量分数/($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)	
	芍药苷	毛蕊异黄酮葡萄糖苷		芍药苷	毛蕊异黄酮葡萄糖苷
S1	1 133.00	93.53	S7	1 041.00	89.54
S2	981.00	91.45	S8	906.00	92.34
S3	996.00	86.50	S9	1 065.00	93.91
S4	990.00	92.48	S10	960.00	95.79
S5	1 007.00	77.82	均值	1 021.00	89.22
S6	1 124.00	78.84			

3 讨论

3.1 提取溶剂的选择

本研究考察了以水及30%、50%、80%、100%甲醇作为提取溶剂,实验发现,样品在含有水为溶剂的提取液中,提取的溶剂为棕褐色的,而甲醇提取液为棕黄色,各提取溶剂提取后的溶液均有不溶物,含有水为溶剂的提取液无法通过0.45 μm的针式过滤膜,必须经过10 000 r/min、10 min的离心之后才能够滤过,给样品前处理造成困难,且图谱由于含有杂质较多,基线偏移度较大,因此综合考虑,选用甲醇作为提取溶剂。

3.2 波长的选择

采用了DAD全波长扫描的方式,通过3D图谱,可以看出样品的峰面积均不太明显,提取出220、240、254、270、300 nm等波长下的图谱进行比较,发现在220 nm等较低的波长段,基线不平稳,漂移度大,在270 nm较高波长段的中间洗脱段的峰形较差,综合考虑,选取254 nm综合性较好的波长为检测波长。

3.3 洗脱溶剂的选择

在流动相选择过程中,考虑到中药复方制剂成分复杂,乙腈的洗脱能力较甲醇强,且使用乙腈做流动相,色谱柱压力更低,有利于延长色谱柱的使用寿命,最后选定乙腈做有机相洗脱。

3.4 结论

本研究建立了10批ZTG的指纹图谱,采用指纹图谱软件共标定出11个共有峰,相似度均大于0.95,说明所建立的指纹图谱具有较好的稳定性和可控性,能为ZTG的质量评价提供依据。此外,对全方与药材指纹图谱的相关峰进行指认,确认共有峰的药材归属,所有峰都得到了峰来源归属。指纹图谱经过和对照品的比对,3个峰的物质成分得到确认,4号为芍药苷,5号为毛蕊异黄酮葡萄糖苷以及10号峰为芒柄花苷。进一步的方法学试验表明该色谱方法同时适用于该复方中芍药苷和毛蕊异黄酮葡萄糖苷的含量测定。综上所述,本研究可对ZTG的质量整体性评价提供依据,也为进一步药效学研究奠定基础。

参考文献

[1] 黄丽丹. 阿胶养血膏质量标准研究 [J]. 安徽医药, 2006, 10(11): 812-813.
[2] 黄亚军, 杨文林. 葆妇欣颗粒剂治疗上环所致月经不调90例临床观察 [J]. 中国全科医学, 2002, 5(7): 580.

[3] 车承清, 傅占海, 刘坚, 等. 葆妇欣与消炎痛治疗含铜IUD出血不良反应的临床观察 [J]. 青岛医药卫生, 2000(4): 273-274.
[4] 吴尚纯, 王翠萍. 葆妇欣治疗IUD出血副反应的随机、多中心临床观察 [J]. 中国计划生育学杂志, 2000, 8(4): 150-152.
[5] 马莹, 郑伟然, 王振中, 等. 桂枝茯苓胶囊中三萜酸类成分的UPLC/Q-TOF-MS指纹图谱研究 [J]. 中草药, 2019, 50(3): 626-631.
[6] 褚延斌, 苏小琴, 李德坤, 等. 中药注射剂质量控制研究进展 [J]. 药物评价研究, 2018, 41(3): 345-353.
[7] 徐妍, 杨华蕊, 杨永寿, 等. 中药指纹图谱研究现状及展望 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(76): 91-94.
[8] 蔡宝昌, 潘杨, 殷武. 指纹图谱在中药研究中的应用 [J]. 世界科学技术—中药现代化, 2000, 2(5): 191-196.
[9] 秦建平, 吴建雄, 郎悦, 等. 痛宁凝胶的HPLC-MS指纹图谱研究 [J]. 现代药物与临床, 2016, 31(4): 427-430.
[10] 沈晨, 魏婷婷, 韩园园, 等. 止动颗粒UPLC指纹图谱建立及3种成分测定 [J]. 中草药, 2019, 50(2): 388-395.
[11] Gao S M, Liu J S, Wang M, et al. Quantitative and HPLC fingerprint analysis combined with chemometrics for quality evaluation of *Codonopsis Radix* processed with different methods [J]. *Chin Herb Med*, 2019, 11(2): 160-168.
[12] 吴瑞军, 钟国跃, 曾金祥, 等. 基于全二维液相色谱的牛黄上清丸指纹图谱研究 [J]. 中草药, 2019, 50(3): 588-597.
[13] 刁嘉茵, 徐灿, 王淑美, 等. 中药指纹图谱与药效相关性研究进展 [J]. 药学研究, 2018, 37(3): 165-168.
[14] 刘东方, 赵丽娜, 李银峰, 等. 中药指纹图谱技术的研究进展及应用 [J]. 中草药, 2016, 47(22): 4085-4094.
[15] 张羽, 李云霞, 郑艳春, 等. 高效液相色谱法同时测定黄芪精颗粒中3种黄酮类成分及其指纹图谱研究 [J]. 中南药学, 2019, 17(4): 561-566.
[16] 侯文, 刘宏胜, 王树森, 等. 基于HPLC指纹图谱和多成分同时测定的护肝剂质量评价研究 [J]. 中草药, 2018, 49(24): 5830-5835.
[17] 柯雪红, 罗艳, 李东晓, 等. 芪葛颗粒HPLC指纹图谱的研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2017, 28(5): 668-672.
[18] 马大龙, 张晓平, 魏宝红, 等. 芍药汤高效液相色谱指纹图谱的建立 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(18): 78-81.
[19] 李海燕. 逍遥丸HPLC特征指纹图谱研究及多指标成分定量分析 [J]. 药物分析杂志, 2018, 38(1): 89-96.
[20] 王伟, 付娟, 万琴, 等. 栀子全时段融合指纹图谱的构建及特征峰的鉴定 [J]. 中草药, 2018, 49(9): 2158-2162.